临床研究

糖尿病周围神经病变两种诊断标准一致性的临床评估

王 镁[1],郭 明[2],刘庆阳[1],刘小溪[1],刘松岩[1],王 森[1],郝宏铮[1],霍晶晶[1],王英娜[1],齐 月[1],王 宁[1],于世家[1]
[1]辽宁中医药大学附属医院内分泌科,辽宁 沈阳 110032;[2]辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110032

摘要:目的 评估2013年中国糖尿病防治指南中糖尿病周围神经病变(DPN)临床诊断标准与确定诊断标准的一致性,寻找经济、简便、快捷、准确的DPN诊断方法。**方法** 对2014年4月~2014年6月在辽宁中医药大学附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者分别进行神经传导速度测定、10 g尼龙丝、振动觉阈值、温度觉、针刺痛觉、踝反射检查,以敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数、Kappa值(k值)以及受试者工作特征曲线(ROC)来评价临床诊断标准的诊断效能。**结果** 151例病例中符合DPN确定诊断标准106例(70.2%);符合DPN临床诊断标准86例(56.95%),临床诊断人数占确定诊断的人数的81.13%。临床诊断标准的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及k值分别为80.19%、97.78%、98.84%、67.69%、77.97%和0.69,与确定诊断标准呈中高度一致;压力觉的敏感度、一致性最差。5项检查方法中选取1、2、3、4、5项作为组合的ROC曲线下面积(AUC)最大值分别为0.80、0.85、0.89、0.89、0.89。AUC值拐点出现在5项选取3项的组合中,其中温度觉+振动觉+踝反射组合AUC值最高。**结论** 2013年中国糖尿病防治指南中临床诊断标准与确定诊断标准有良好的一致性,有临床症状或只有一项体征阳性的患者在临床诊断阴性的情况下,两种方法结合可达到最大的诊断效果。

关键词:糖尿病;周围神经病变

Clinical evaluation of the consistency between two diagnostic criteria for diabetic peripheral neuropathy

WANG Mei[1], GUO Ming[2], LIU Qingyang[1], LIU Xiaoxi[1], LIU Songyan[1], WANG Sen[1], HAO Hongzheng[1], HUO Jingjing[1], WANG Yingna[1], QI Yue[1], WANG Ning[1], YU Shijia[1]
[1]Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; [2]Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract: Objective To evaluate the consistency between the clinical diagnostic criteria and the ascertained diagnostic criteria for diabetic peripheral neuropathy (DPN) in the Preventive and Treatment Guidelines of Diabetes in China (2013) and explore an economic, convenient, and accurate approach to DPN diagnosis. **Methods** The patients with type 2 diabetes admitted in our department from April to June, 2014 were examined for nerve conduction velocity, 10 g nylon silk, vibration threshold value, sense of temperature and pain, and ankle reflex. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Youden index, and Kappa value were calculated to assess the diagnostic power of the two diagnostic criteria. **Results** Of the 151 patients enrolled, 106 (70.2%) had a diagnosis of DPN consistent with the ascertained diagnostic criteria, as compared to 86 (56.95%) who were diagnosed according to the clinical diagnostic criteria; the latter patients accounted for 81.13% of former cases. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Youden index, and Kappa value of the clinical diagnostic criteria were 80.19%, 97.78%, 98.84%, 67.69%, 77.97%, and 0.69, respectively, which were highly consistent with those of the ascertained diagnostic criteria; the sensitivity to compression showed a poor consistency between the two diagnostic criteria. In the 5 screening tests, the combined test of temperature sensation, vibration perception, and ankle reflex showed the highest AUC value among their different combinations. **Conclusion** The clinical diagnostic criteria for DPN show good consistency with the ascertained diagnostic criteria, and for patients with clinical symptoms or with only one positive sign, combination of the two diagnostic criteria can achieve the maximum diagnostic power.

Key words: Diabetes mellitus; Peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,会导致患者感觉异常、疼痛、睡眠障碍、抑郁以及其他并发症而严重影响患者的生活质量[1]。60%~90%的糖尿病患者有不同程度的DPN[2]。DPN发生率高且起病隐匿,其病理严重程度与临床症状常常不成正比,许多患者长期处于无症状潜伏期[3];而DPN出现临床症状时,周围神经多已出现不可逆的节段性脱髓鞘等病理改变[4],因此及早诊断DPN有重要意义。神经传导速度(NCV)检查被认为是糖尿病周围神经病变诊断的"金标准"[5],但NCV检查价格昂贵,检查耗时,因此不适宜临床广泛筛查使用[6]。2013年中国糖尿病防治指南提出了DPN的确定诊断标准与临床诊断标准,临

收稿日期:2015-01-13
基金项目:辽宁省中医药管理局(2012-lnzyxzk-02)
作者简介:王 镁,主任医师,E-mail: wm896464@163.com
通信作者:于世家,主任医师,E-mail: ysj86291222@163.com

床诊断不需做神经传导速度检查,与确定诊断标准相比更容易在临床实行,本研究旨在评估2013年中国糖尿病防治指南中DPN临床诊断标准与确定诊断标准的一致性,寻找经济、简便、快捷、准确的DPN诊断方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年4月~2014年6月于我院内分泌科住院的2型糖尿病患者151例,其中男性75例,女性76例,年龄59.02±1.30岁,病程8.41±7.15年, HbA_1C(8.58±1.95)%,均符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准。

1.2 研究方法

1.2.1 收集病史 包括糖尿病病程、糖尿病微血管并发症(糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病及DPN)病史,四肢末端有无麻木、疼痛、发凉、针刺感、感觉异常症状等。

1.2.2 神经学检查方法 (1)神经电生理检查:室内环境安静,室温25 ℃,皮温30 ℃左右,采用中国上海海神医疗电子仪器有限公司的肌电图仪(型号NDI-200P*),刺激与记录均采用表面电极,分别测量腓总神经运动纤维、胫神经运动纤维和胫神经感觉纤维的神经传导速度,1项以上异常确定为异常;(2)振动觉检查:患者平躺,放松,采用印度Diabetik Foot Care感觉定量检查仪测定振动感觉阈值(VPT)。探头接触于大脚趾皮肤,振幅从零开始渐渐增加,直至能被被检查者感知,读出此时的伏特(v)数,年龄小于50岁者,以振幅高于10 V视为异常;年龄大于50岁者,以振幅高于15V视为异常;(3)温度觉检查:Tip Therm温度浅感觉检查仪一端为金属(凉感觉),一端是聚脂(温感觉),分别将检查仪两端接触患者足背皮肤进行检测,以不能辨别凉温觉者为异常;(4)压力觉检查:采用触觉检查笔的10 g尼龙丝端,操作如下:①10 g尼龙丝垂直于测试处皮肤,施压使尼龙丝弯曲约1 cm;②测定下一点前暂停2~3 s;③测定时避开胼胝;④测定部位是大脚趾、中趾、小趾、跖骨头1,3,5处、足底中央、足侧面、足背及足跟,测定20个点,患者一侧仅感觉到8个或不足8个视为异常;(5)针刺痛觉检查:采用触觉检查笔的钢针头端,操作如下:①用钢针头在患者的指尖进行测试,让患者了解检查的目的性;②钢针头检查应避开有溃疡、胼胝、伤疤和坏死组织部位;③检查时,不要让患者看见检查过程,双足分别检查3个点,分别为大脚趾趾腹、足底第1、第3跖骨,钢针头下压至凹槽指示点时,询问病人是否有痛感,分别记录双足各测点的结果。测量结果≤40 g推力则为正常,>40 g推力则为异常;(6)踝反射检查 病人取仰卧,髋及膝关节稍屈曲,下肢取外旋外展位,检查者用左手轻托病人足底,使足呈过伸位,右手持叩诊锤叩击跟腱,正常反应为足向跖面屈曲,若无反应则为异常。

1.2.3 DPN诊断标准 参照2013年中国2型糖尿病防治指南(讨论稿):(1)DPN确定诊断标准:有DPN的症状或体征,同时存在神经传导功能异常;(2)DPN临床诊断标准:①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与DPN的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,以下五项检查(踝反射、针刺痛觉、振动觉、压力觉、温度觉)中任1项异常;无临床症状者,5项检查中任2项异常,临床诊断为DPN;(3)亚临床DPN:无症状和体征,仅存在神经传导功能异常;(4)疑似DPN:有DPN的症状但无体征或无症状但有1项体征阳性;(5)排除标准:排除其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗死、格林-巴利综合征,排除严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等,及排除药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤,从而导致的神经病变的患者。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用成组t检验。计数资料以阳性例数、构成比或率表示,两组比较用χ^2检验。采用四格表计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及Kappa值(k值),k值作为评价不同检查方法在校正机遇一致后观察两者间一致性的指标,0.4≤k<0.75为中、高度一致,≥0.75为极高的一致性,<0.4为一致性较差。采用并联试验,绘制ROC曲线并通过计算AUC值来比较不同检查组合对DPN的诊断效果,AUC值越接近1,提示诊断准确性越高。

2 结果

2.1 一般资料分析

151例病例中符合DPN临床诊断和确定诊断标准者共107例(70.86%),DPN组较非DPN组年龄高,糖尿病病程长($P<0.01$),两者的HbA_1c、BMI、WC无显著差异(表1)。

诊断DPN107例,其中临床诊断DPN86例,占80.37%(其中无临床症状的有19例,占22.09%,有一例仅符合临床诊断标准,而不符合确定诊断标准),确定诊断DPN106例,占99.07%(其中5项体征均阴性的有12例,占11.32%,无临床症状的有24例,占22.64%);而临床诊断阴性的65例中,有临床症状的有19例(其中12例同时存在NCV异常,占63.16%),只有一项体征阳性的有12例(其中9例同时存在NCV异常,占75%),可初步得出有临床症状或只有一项体征阳性的患者在临床诊断阴性后需行NCV检查,以避免漏诊;未诊断DPN44例,占29.14%,其中亚临床DPN25例,占56.82%,疑似

表1 DPN组与非DPN组患者的临床及实验室检查资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical and laboratory data between the DPN group and the non-DPN group

Group	*n*	Age (year)	BMI (kg/m²)	Diabetes duration (year)	WC (cm)
Non DPN	44	50.61±11.86	25.57±3.60	4.97±4.81	88.45±9.34
DPN	107	62.48±11.86	25.32±3.73	9.83±7.49	87.48±9.88
t		5.584	-0.373	3.973	-0.554
P		0.000	0.710	0.000	0.581

续表1

Group	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)
Non DPN	5.02±1.04	2.27±1.67	2.95±0.81	1.14±0.29	8.36±2.11
DPN	5.43±1.47	2.38±2.90	3.18±0.99	1.24±0.31	8.67±1.88
t	1.671	0.228	1.415	1.944	0.866
P	0.097	0.820	0.159	0.054	0.388

BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HbA1c: Glycohemoglobin.

DPN10例，占22.73%(仅有一项体征阳性者3例，占6.67%，仅有临床症状者7例，占15.56%)(表2)。

表2 临床诊断与NCV对诊断DPN的效能比较

Tab.2 Comparison of the diagnostic power of clinical diagnosis and NCV test for DPN

NCV	Clinical diagnosis			
	DPN	Suspected DPN	Non DPN	Total
DPN	85	21	0	106
Subclinical DPN	0	0	25	25
Non DPN	1	10	9	20
Total	86	31	34	151

2.2 诊断标准的评价

5种检查方法及临床诊断标准的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及k值(表3)。

临床诊断标准诊断DPN的敏感度、特异度、约登指数和k值分别为80.19%、97.78%、77.97%和0.69，与确定诊断标准呈中高度一致；5种检查方法中踝反射异常临床诊断DPN与确定诊断标准的一致性最高，其敏感度、特异度、约登指数和k值分别为62.26%、97.78%、60.04%和0.48；压力觉异常临床诊断DPN的k值为0.08，与确定诊断标准的一致性最低。DPN临床症状的敏感度、特异度及k值分别为85.37%、100%及0.84，其与确定诊断标准的一致性虽高，但两种诊断标准均不能

表3 5种检查方法及临床诊断标准的指标

Tab.3 Diagnostic efficiency of the 5 screening tests and the clinical diagnostic criteria

Diagnostic methods	Neuropathy symptoms or signs, accompanied by abnormal nerve conduction function					
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Youden index	k
Temperature sensation	56.60%	97.78%	98.36%	48.89%	54.38%	0.42
Vibration perception	34.91%	100%	100%	39.47%	34.91%	0.24
Feeling pressure	13.21%	100%	100%	32.85%	13.21%	0.08
Ankle reflex	62.26%	97.78%	98.51%	52.38%	60.04%	0.48
Pinprick	16.98%	100%	100%	33.83%	16.98%	0.11
Clinical symptom	85.37%	100%	100%	85.19%	85.19%	0.84
Clinical diagnosis	80.19%	97.78%	98.84%	67.69%	77.97%	0.69

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value.

单凭有DPN临床症状即可诊断DPN，因此有临床症状的患者在临床诊断阴性后可行NCV检查，以期达到最大的诊断效果。

2.3 不同检查组合AUC比较

2项检查组合时，踝反射+温度觉组合的AUC最高，为0.85；3项检查组合时，温度觉+振动觉+踝反射组合的AUC最高，为0.89；4项检查组合时，温度觉+振动觉+踝反射+针刺痛觉组合的AUC最高，也为0.89；5项检查方法中分别选取1项、2项、3项、4项、5项作为组合时，各组合的AUC最大值分别为0.80、0.85、0.89、0.89、

0.89。AUC值拐点出现在5项选取3项的组合中，其中温度觉+振动觉+踝反射组合AUC值最高，提示该组合最经济、简便，诊断效能最好(图1)。

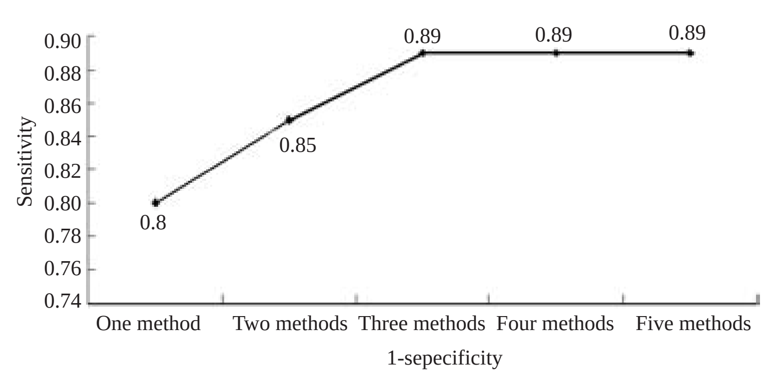


图1 5项检查方法各组合AUC最大值比较

Fig.1 Comparison AUC areas for different combinations of the screening tests for DPN diagnosis.

3 讨论

DPN患者由于感觉神经受损使足部保护性感觉丧失而形成无知觉足，不能察觉早期、轻度的足损害，使损害得以继续发展，最终导致足溃疡的发生[7]；甚至一部分患者因足部溃疡而导致截肢[8]，因此及早诊断DPN有重要意义。2013年美国糖尿病学会(ADA)在糖尿病诊疗指南中指出，所有糖尿病患者，即2型糖尿病患者在确诊时、1型糖尿病患者在诊断后5年内，都应该使用简单的临床检测手段筛查远端对称性、多发性神经病变，此后至少每年检查1次。很少需要进行电生理学检查，只有当临床表现不典型时才需要[9]。对于糖尿病病程较长或合并有眼底病变、肾病等微血管并发症的患者应该每隔3~6个月进行复查[10]。

目前DPN的筛查方法很多，如多伦多临床神经病变评分等问卷调查法，虽简单易行，但受患者主观感受依赖度高，重复性差，且忽视了对无症状性神经病变的筛查，因而仅能提供有限的诊断参考价值[11]，就本研究而言，有3例患者无临床症状及神经传导功能异常，但有1项体征阳性，提示可能存在早期神经病变。本研究结果显示，临床诊断标准与确定诊断标准的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及k值分别为80.19%、97.78%、98.84%、67.69%、77.97%和0.69，说明2013年中国糖尿病防治指南中临床诊断标准与确定诊断标准呈中度一致，可用于门诊及住院糖尿病患者的早期筛查和流行病学调查，经济、简便、快捷、无痛；其中温度觉+振动觉+踝反射异常组合的AUC值为0.89，与确定诊断标准的一致性好，且其弥补了NCV检查对有髓鞘小神经损伤不能覆盖的缺陷[12]。

压力觉异常临床诊断DPN的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及k值分别为13.21%、100%、100%、32.85%、13.21%和0.08，与确定诊断标准的一致性较差。在Nozomu等[13]的研究中，4.31/2 g单丝筛查DPN的敏感度高于5.07/10 g单丝，为60%，可能因单丝检查评估的是大神经纤维的功能状态，而DPN早期往往小神经纤维受损比大神经纤维受损更常见[14]，因此单丝检查一般在中、重度DPN中才会异常，可能更小规格的单丝才适用于早期筛查，需待研究证实[15]。本研究亦发现有临床症状或只有一项体征阳性的患者在临床诊断阴性后需行NCV检查，以期达到最大的诊断效果，减少漏诊，但尚需得到进一步证实。

参考文献：

[1] 臧 丽, 巴建明. 糖尿病周围神经病变的诊治[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(8): 3257-9.

[2] 李 颖, 李 刚, 冯 波. 糖尿病周围神经病变的诊治进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 769-72.

[3] 胡 泓, 李 红, 郑芬萍, 等. 不同神经病变评分系统在无症状糖尿病周围神经病变筛查中的临床价值比较[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 13-7.

[4] Gibbons CH, Freeman R, Veves A. Diabetic neuropathy: a cross-sectional study of the relationships among tests of neurophysiology [J]. Diabetes Care, 2010, 33(12): 2629-34.

[5] Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic [J]. Diabetes Care, 2001, 24(2): 250-6.

[6] 韩亚娟, 朱 波, 高 方, 等. 糖尿病周围神经病变多种简易感觉检查方法的评价[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3667-70.

[7] 刘瑶霞, 余叶蓉, 徐 波, 等. 糖尿病周围神经病变与与足型及足底压力的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(5): 371-5.

[8] 侯瑞芳, 汤正义, 宁 光. 糖尿病周围神经病变的检查方法及其诊断效率[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(4): 270-2.

[9] 王慧珠. ADA: 糖尿病诊治实用标准纲要-2013[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(3): 193-9.

[10] 杨文英, 纪立农, 陆菊明, 等. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 81-117.

[11] Mete T, Aydin Y, Saka M, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy [J]. Int J Endocrmol, 2013, 22(5): 821745.

[12] 鲍 娟, 唐 彦, 谈 跃, 等. 糖尿病周围神经病变临床诊断方法的价值评估[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 122-5.

[13] 徐丹丹, 马跃华, 袁慧娟, 等. 糖尿病周围神经病变筛查方法的实用研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(5): 442-4.

[14] 汤正义, 张 炜, 张莲珍, 等. 糖尿病神经病变病人末梢感觉定量检查方法的探讨与临床应用[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(6): 391-4.

[15] 侯瑞芳, 汤正义, 张 炜, 等. 糖尿病周围神经病变多种筛查方法诊断效率的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(2): 91-4.

(编辑：经 媛)